

Untersuchungen über cortisonbedingte
Involutionen des Rattenthymus und
ihre Beeinflussung durch Aureomycin unter
besonderer Berücksichtigung
der Beurteilung der Mitosenhäufigkeit

Walter Seiffert

Aus dem Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. Dr. Johannes B r ü g g e m a n n

Untersuchungen über cortisonbedingte Involutionen des

Rattenthymus und ihre Beeinflussung durch Aureomycin unter

besonderer Berücksichtigung der Beurteilung der Mitosenhäufigkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Walter Seiffert
Veterinärpraktikant
aus
Wetter / Ruhr

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Z i p f

Referent: Professor Dr. Dr. Johs. B r ü g g e m a n n

Tag der Promotion: 26. Februar 1958

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Einleitung	1
Unterlagen der Arbeit	2
Methodik	12
Experimenteller Teil	16
Ergebnistabellen	24
Diskussion	45
Zusammenfassung	47
Literaturverzeichnis	49
Lebenslauf	52



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Die physiologische Bedeutung des Thymus ist noch weitgehend rätselhaft. Im Vordergrund der Betrachtungen standen bisher vor allem die Beziehungen zum Jugendwachstum und zu den Keimdrüsen, denn die Alters- bzw. Pubertätsinvolution des Thymus gehören mit zu den auffälligsten Befunden.

Durch neueste Arbeiten erscheint der Thymus in einem weiteren Blickwinkel und zwar auf Grund seiner Beziehungen zu den Hormonen der Nebennierenrinde. Im Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere der Universität München wurden bei ernährungsphysiologischen Experimenten und bei Belastungsversuchen den endokrinen Korrelationen, insbesondere auch dem Hypophysen- und Nebennierenrindensystem, besondere Beachtung geschenkt.

Mir wurde dabei die Aufgabe gestellt, aus solchen Versuchen anfallendes Thymusmaterial im Sinne der Versuchsanstellung auszuwerten und dabei im Rahmen der histologischen Untersuchungen als quantitatives Kriterium die Erfassung der Mitosenzahl vorzunehmen.

II. Unterlagen der Arbeit

Der Thymus entsteht bei Vögeln und Säugern aus der dritten und vierten, manchmal auch aus der fünften Schlundtasche. Bei Vögeln, Ratten, Kaninchen, Hunden und Schafen werden entodermale, bei Schweinen, Mäusen und Fledermäusen werden ento- und ektodermale, bei Maulwürfen und Meerschweinchen nur ektodermale Anteile verwendet.

Die spätere Lage des Thymus ist bei den einzelnen Wirbeltieren verschieden. Bei den Vögeln verläuft er als ununterbrochener Strang parallel der Jugularvene von der Schädelbasis bis zum Herzen. Bei den Säugern haben Meerschweinchen, Maulwurf und Schwein einen cervikalen Thymus, Maus, Ratte, Kaninchen, Pferd, Affe und Katze einen thorakalen Thymus und Eichhörnchen, Hund, Schaf und Kalb einen cervico-thorakalen Thymus.

Der Thymus ist ein paariges Organ, das von einer Bindegewebskapsel umgeben ist und von dünnen bindegewebigen Septen in einzelne Läppchen unterteilt wird. Jedes Läppchen besteht aus Mark und Rindensubstanz. Das zellige Retikulum ist im Mark sehr dicht und in der Rinde sehr locker. Hauptsächlich im Rindenretikulum, weniger im Mark, findet sich eine große Anzahl kleiner Rundzellen, das sind Thymuslymphozyten, kurz Thymozyten genannt. Im Mark befinden sich die sogenannten Hassal'schen Körperchen, bei Maus, Rind, Kaninchen in geringer Anzahl, bei der Ratte können sie sogar fehlen (1).

Histologisch gehört das Thymusgewebe zum lymphoretikulären Gewebe: Es besteht aus protoplasmareichen Zellen, die durch Plasmafortsätze netzartig zu einem dreidimensionalen Retikulum verbunden sind. Dieses Retikulum besteht aus mesenchymähnlichen Retikulumzellen. Außerdem sind Lympho- bzw. Thymozyten vorhanden. Sie haben wenig Plasma und im Verhältnis zu den Retikulumzellen einen kleinen Kern. Diese Lymphozyten sitzen ursprünglich im Plasmnetz der Retikulumzellen, vermehren sich in ihm, und bei Bedarf lösen sie sich aus dem Netz, ziehen ihre Fortsätze ein und werden zu runden Blutzellen. Das gleiche scheint auch für die Retikulumzellen zu gelten, sie können sich z.B. in Histiozyten, wahrscheinlich auch in Plasmazellen und Leukozyten verwandeln (2).

Zitiert nach G r a u (2) "will das besagen, daß es im lymphoretikulären Gewebe ein einheitliches dreidimensionales Plasmanetz mit Retikulinfasern gibt, das den Retikulumzellen und Lymphozyten gemeinsam ist, ein Symplasma, in dem zwei verschiedene Zellkerntypen vorkommen, die oben erwähnten großen

hellen Kerne der Retikulumzellen und die kleinen dunklen der Lymphozyten. Es kommen in ihm auch zwei Formen der Zellvermehrung vor: die großen hellen Kerne teilen sich durch Mitose, bei den kleinen dunklen Kernen kann amitotische Teilung beobachtet werden.

Während die Zellkerne im Symplasma gut differenziert sind, kann man Zellgrenzen in ihm nicht unterscheiden. An den Schnittpunkten des Plasmanetzes kann jeweils ein einziger Zellkern in einem Plasmakomplex liegen. Es können aber auch mehrere Kerne, auch solche beider Typen, in einem gemeinsamen Plasmabereich enthalten sein.

Daß dieses geschilderte Strukturprinzip in Mark und Rinde des Thymus enthalten ist, ist besonders interessant, weil es sich bei seinen Retikulumzellen um rein epitheliale Zellen des inneren Keimblattes handelt, die sich mit den mesodermalen Thymozyten zum Symplasma verbinden."

Die physiologische Bedeutung des Thymus wurde mit Hilfe zahlreicher Methoden, wie chemischen Analysen, Ektomien, Behandlung mit Thymusextrakten, ferner seine Beeinflußbarkeit durch endokrine Drüsen und Hormone zu erforschen versucht. Die Ergebnisse sind zum Teil recht widerspruchsvoll.

Im Mittelpunkt früherer Forschungen stand die Betrachtung des Thymus als endokrine Drüse. Trotz vieler Untersuchungen wurde bis heute kein Beweis erbracht, daß das Organ im Sinne der Definition für Hormondrüsen als solche anzusprechen ist.

Einmal konnte Thymektomie keine spezifischen Ausfallerscheinungen hervorrufen; beobachteten einige Forscher solche Erscheinungen, z.B. Wachstums-hemmungen, plötzlichen Tod der Versuchstiere, oder ein Absinken der Blut-lymphozyten, so wurde diesen Befunden von eben so vielen Forschern wider-sprochen (1).

A n d r e a s e n (3) hat 200 Ratten thymoektomiert und diese bis zu einem Jahr auf Thymusreste und Regenerationserscheinungen untersucht, er konnte keine Ausfallerscheinungen und auch keine Regeneration wie B o m s k o v (31) sie annimmt, beobachten.

Auch gelang es bisher nicht, ein "Thymushormon" zu isolieren. Das Bomskov'sche Hormon ist an Hand der Literatur als widerlegt anzusehen und der Bezssonoff'sche Extrakt (C o m s a (4) hat eine ähnliche Substanz aus dem Harn isoliert) harret noch der Überprüfung (1).

Auch gleicht der morphologische Aufbau des Thymus nicht dem anderer inkreto-

rischer Organe.

Der Thymus ist aber sehr reich an Nähr- und Wirkstoffen. Er hat den größten Nucleinsäuregehalt von allen Organen und sein Vitamin-C Gehalt ist bemerkenswert. Ferner sind im Thymus Cystein, verschiedene Fermente, wie Diastase und Nuclease, sowie Cholin und Vitamin B₁₂ enthalten (1).

Die Wachstumseffekte, die verschiedene Autoren nach Verfütterung oder Injektion von Thymusextrakten erzielt haben, beruhen möglicherweise auf diesem großen Nährstoffgehalt und nicht auf einem bestimmten Wirkstoff.

Das Wachstum des Thymus ist mit der Geburt nicht abgeschlossen. Das Gewicht nimmt bis zur Pubertät ständig zu. Dann setzt die sogenannte "Alters- oder Pubertätsinvolution" ein. Dieser Zeitpunkt ist etwa erreicht beim Rind mit 4 - 6 Jahren, B e r g f e l d (10) gibt 2 1/2 Jahre an, beim Pferd mit 2 - 2 1/2 Jahren, bei Ziege, Schaf und Schwein mit 1 - 2 Jahren und beim Menschen mit 10 - 15 Jahren (17), dann beginnt eine gleichmäßige Gewichtsabnahme. Die Parenchymmenge wird geringer, die Grenze zwischen Rinde und Mark wird undeutlich, bis sie schließlich nicht mehr festzustellen ist. Die Bindegewebszellen der Kapsel und der Septen nehmen zu und lagern Fett ein. Es bleibt der Thymusrestfettkörper zurück.

Histologisch geht diese Involution mit einer Auswanderung der Thymozyten zunächst aus der Rindenschicht mit Abnahme der Rindensubstanz einher. Ob die Thymozyten über die Markschiicht auswandern, ist nicht sicher geklärt. Bei der Involution kann es zur Pyknose der Thymozytenkerne, mit anschließendem vollständigem Zerfall der Zellen und zu Phagozytose der Trümmer durch Retikulumzellen kommen.

Einige Parenchyminseln erhalten sich jedoch bis ins hohe Alter (18).

Für den Rattenthymus ermittelte P l a g g e (7) das Gewicht bei 60 Tage alten Tieren mit durchschnittlich 300 mg. Das größte absolute Gewicht hat der Thymus kurz nach der Geschlechtsreife. Das größte relative Gewicht (pro kg) hat der Thymus bei der Geburt. Das Gewicht fällt dann sehr stark ab. Die Involution setzt bei der Ratte etwa nach dem 60. Lebenstag ein. Vom 60. bis 200. Tag sehen wir einen schnellen Abfall des absoluten Thymusgewichtes, anschließend einen sehr langsamen Gewichtsabfall. Bei 300 Tagen ist der Thymus noch gut feststellbar.

Demgegenüber konnte D i s c h r e i t (20) feststellen, daß keine zeitlichen Beziehungen zwischen Pubertät und physiologischer Involution festzustel-

len waren. Bei ihren Rattenversuchen zeigten sich die Thymusinvolutionen im Gegensatz zu früheren Untersuchungen verzögert.

Auf die unterschiedlichen Haltungsbedingungen als Ursache der abweichenden Befunde wurden im Zusammenhang mit Befunden aus dem eigenen Institut (16) hingewiesen. Selbst Ratten von über 300 g, die optimal gehalten wurden, wiesen noch Thymusgewichte von 450 mg auf. Die Involution trat bei diesen Tieren sehr spät ein, beginnend etwa nach 6 Monaten, also wesentlich später als im Zusammenhang mit dem Eintritt der Pubertät (21).

Neben der physiologischen Rückbildung kennen wir auch eine akzidentelle Involution des Thymus. Der Thymus reagiert auf belastende Noxen stärker als andere Organe, besonders z.B. auf Hunger. Ebenso ist eine akzidentelle Involution vor und nach der Geburt, bei kachektischen Erkrankungen, bei Mangelkrankheiten, Überanstrengungen, infektiöstoxischen Erkrankungen und Röntgenbestrahlung zu beobachten (17). K r u p s k i (12) findet eine Unterentwicklung des Thymus bei sogenannten "weißen" anämischen Kälbern. "Rote" Kälber haben dagegen einen starken Thymus. Auch setzt nach seiner Meinung die Involution nicht zu Beginn des Geschlechtstriebes ein, sondern schon bei Übergang von reiner Milchnahrung auf Heu und Gras. (Auch Leber und Milz werden kleiner). Wahrscheinlich spielt während dieser Umstellungsperiode die schlechtere Futteraufnahme eine Rolle.

Das histologische Bild der akzidentellen Involution stellt sich folgendermaßen dar: Die Thymozyten werden auf dem Blut- und Lymphwege abgeschwemmt. In der Rinde beginnt eine nekrobiotische Verfettung und ein Zerfall von Thymo- und Retikulumzellen, der nach dem Mark zu fortschreitet. Mit der Parenchymverringerung vermehrt und verdickt sich das adventitielle Bindegewebe (sklerotische Atrophie). Eine Restitution ist nach Aufhören der Noxe möglich. Im Gegensatz zur Altersinvolution, bei der das Parenchym hauptsächlich durch Fettgewebe ersetzt wird, wird bei der akzidentellen Involution hauptsächlich Bindegewebe gebildet.

Bei Ziegen, Schweinen und Fleischfressern soll nach Entfernung des größten Teiles der Thymus regenerieren (17). Die Ursachen für einen Thymus persistens (er fällt nicht der Altersinvolution anheim) sind bei unseren Haustieren unbekannt. Nach N i e b e r l e - C o h r s hängt er vielleicht mit einer Hypoplasie der Keimdrüsen zusammen. Es besteht weder makro- noch mikroskopisch ein Unterschied zum normalen Thymus. K i r i l o w (19) hat einen Thymus persistenz bei vier Rindern und einem Igel, Hyperplasie bei einem Hund und einem Reh festgestellt. Die Thymushyperplasie muß bei Tieren mit

großer Skepsis aufgenommen werden, da das Thymusgewicht innerhalb der gleichen Tierart, bei gleichem Alter und Körpergewicht sehr starken Schwankungen unterworfen ist.

Die Hyperplasie und das Persistieren des Thymus ist beim Menschen mit einer Hyperplasie des lymphoplastischen Systems und einer Lymphozytose des Blutes gekoppelt. Man spricht vom Status thymolymphaticus. Hierzu kommt noch eine Hypoplasie der Genitalien, der Nebennieren, des chromaffinen Gewebes und Konstitutionsanomalien. Dieser Status thymolymphaticus wurde auch bei Katze, Hund und Rind beschrieben (17).

Die Beziehungen des Thymus zum endokrinen System sind passiver Natur, das heißt, er ist durch verschiedene Hormone stark beeinflussbar.

K a r r a s (5) folgert aus seinen Versuchen, daß antagonistische Beziehungen zwischen den Keimdrüsen und dem Thymus bestehen. Die Verfütterung oder Injektion von Thymussubstanz ruft bei geschlechtsreifen weiblichen Mäusen ein Ausbleiben der Brunst und einen Fortfall des Metoestrus, bei infantilen Mäusen an den Ovarien ein Zurückbleiben der sexuellen Reifungserscheinungen hervor. "Die Versuche gestatten keinen Rückschluß auf das vom Thymus hemmend beeinflusste Hormon."

C o m s a (6) hatte bei Meerschweinchen ähnliche Ergebnisse.

P l a g g e (7) stellt fest, daß bei kastrierten Ratten die Thymen gegenüber Kontrolltieren an Gewicht zunehmen. Die physiologische Involution setzt jedoch bei beiden Gruppen zur gleichen Zeit ein. Der stark involvierte Thymus alter Ratten zeigt nach der Kastration eine Hyperplasie, wobei makroskopisch und histologisch keine Abweichung von einem nicht involvierten Thymus festzustellen ist.

Auch nimmt das Thymusgewicht nach Injektion von Androgenen oder Oestrogenen bei männlichen und weiblichen Tieren ab. Die Gewichtsabnahme ist ungefähr proportional der angewandten Dosis. Eine Hormonmenge, die ausreicht um die akzessorischen Geschlechtsorgane anzuregen, bewirkt auch eine Verminderung des Thymusgewichts. Man kann den Thymus zunächst durch Sexualhormone verkleinern und dann durch Kastration wieder vergrößern. Ebenso kann der vergrößerte Thymus von Kastraten durch Hormongaben verkleinert werden. Die histologischen Veränderungen gleichen denen einer beginnenden Altersinvolution.

Eine Thymektomie wirkt weder beschleunigend noch hemmend auf die Spermiogenese. Das Hodenwachstum und die Hormonproduktion werden dadurch nicht beeinflusst. Eine Thymektomie bei 10 - 16 Tage alten Ratten beider Geschlechter hat

weder Einfluß auf das Körpergewicht noch auf die Geschlechtsreife.

H e s s d ö r f e r (9) findet bei seinen Untersuchungen am Schweinethymus auch eine innige Beziehung zum Geschlechtsleben. Die Ausbildung und Rückbildung soll unter dem Einfluß geschlechtlicher Betätigung stehen. Das Thymusgewicht ist größer bei Jungkastraten und nicht gravid gewesenen Schweinen, als bei Spätkastraten und gravid gewesenen Schweinen.

B e r g f e l d (10) beobachtete bei den Studien an Rinderthymen, daß das Geschlecht einen Einfluß auf das Thymusgewicht hat. Weibliche Kälber und Jungrinder haben ein relativ höheres Thymusgewicht als gleichalte männliche Tiere. Bei erwachsenen Tieren ist dieser Unterschied nicht nachzuweisen. Ochsen und sterile Kühe haben ein relativ besonders hohes Thymusgewicht.

S c h i r b e r (11) untersucht den Thymus bei Ziegen. Auch er stellt einen wesentlichen Zusammenhang zwischen Thymus und Geschlecht fest. Jungendliche weibliche Ziegen haben ein relativ höheres Thymusgewicht als die gleichaltrigen männlichen. Bei erwachsenen Tieren wird dieser Unterschied immer größer. Ferner stellt S c h i r b e r (11) fest, daß das Thymusgewicht der sterilen jungen weiblichen Ziegen gegenüber dem der gleichaltrigen männlichen und dem der gravid gewesenen Ziegen wesentlich höher ist.

Wie aus der Monographie von T e s s e r a u x (1) hervorgeht, sind die experimentellen Ergebnisse, die die Beziehungen des Thymus zur Schilddrüse erhellen sollen, ebenfalls sehr widerspruchsvoll. Von einigen Autoren werden antagonistische, von anderen synergistische Korrelationen zwischen beiden Organen angenommen.

K r u p s k i (12) berichtete schon 1921, daß bei Kälbern anscheinend interessante Beziehungen zwischen Schilddrüse und Thymus bestehen. Er beobachtete, daß Kälber mit unterentwickeltem Thymus keineswegs eine große Schilddrüse zu haben brauchen, aber bei Schilddrüsenhyperplasie auch große Thymen vorhanden sind.

C o m s a (6) stellt fest, daß bei thymektomierten Meerschweinchen die auftretende Aktivierung der Schilddrüse durch Thymusextrakte verhindert werden kann. Nach M a r d e r (32) ist Thyroxin über die Nebennierenrinde auf den Thymus wirksam.

Der Einfluß der Nebenniere auf den Thymus ist seit J a f f é (13) bekannt, man spricht von einer negativen Korrelation zwischen Thymus und Nebennie-

re (14). In neuerer Zeit konnte mit verschiedenen Steroiden Thymusatrophie erzielt werden, z.B. mit androgenen und oestrogenen Hormonen (8). Besonders eindrucksvoll ist jedoch die Thymusinvolution nach ACTH oder Cortisongaben nachzuweisen (15). Die negative Korrelation zwischen Thymus und Nebenniere zeigt sich auch deutlich bei Hungerversuchen. Die Nebennieren nehmen an der allgemeinen Gewichtsabnahme nicht teil. Die beim Hungerstress resultierende Steigerung der Nebennierenrindenfunktion ist bekannt. Ebenso zeigt sich nach Adrenalektomie ein höheres Thymusgewicht gegenüber den Kontrollen. Zum Beispiel wiesen nebennierenextirpierte Ratten, die durch Verabreichung von 1% NaCl im Trinkwasser am Leben erhalten wurden, 10 Tage post op. ein relatives Thymusgewicht von 145 % bzw. 160 % auf (16).

B a k e r, I n g l e und L i (22) untersuchten die Empfindlichkeit der Thymozyten und Retikulumzellen gegenüber ACTH. Die Kapsel des normalen Thymus besteht aus zarten Fasern, zwischen die einzelne Fibroblasten und Makrophagen eingelagert sind. Im Septum dagegen ist mehr fibröelastisches Bindegewebe enthalten. Einige Mastzellen finden sich in beiden Teilen. Nach ACTH-Gaben blieb nur die lobuläre Anordnung des Thymus erhalten, was auf die alleinige Schrumpfung des Parenchyms zurückzuführen war. Die Kapseldicke war vermindert, die Septen zeigten einen dichten homogenen Aufbau. Auch war die Struktur der kollagenen Fasern verändert. Alle Zellen waren granuliert, und es gab keinen Beweis für die Zunahme einer Sekretion oder der absoluten Zahl der Zellen als Folge von ACTH-Gaben. Alle Lappen des involvierten Thymus waren darin gleich, daß das Volumen des Parenchyms abgenommen hatte. An manchen Stellen konnte Mark und Rinde nicht mehr unterschieden werden. Teilweise war das Mark nicht mehr sichtbar, und es waren wenige oder keine Retikulumzellen vorhanden. Nur zerfallene Retikulumzellen des Marks wurden häufig beobachtet. Bei geringer Involution fand sich im Mark eine große Anzahl von Thymozyten, die aus der Rinde ausgewandert waren.

In der Rinde wurden Thymozyten und Retikulumzellen von ACTH angegriffen. In den meisten Fällen waren keine Thymozyten mehr sichtbar. Das Nichtvorhandensein von Mitosen und die Seltenheit von Jugendformen zeigte, daß keine Thymozyten neugebildet wurden. Meistens blieben einige Retikulumzellen übrig, nachdem alle Thymozyten ausgeschieden waren. In weniger involvierten Thymen waren die Retikulumzellen dicht gelagert. Viele Zellen zeigten normalen Aufbau. Bei fortschreitender Involution wurde die Zahl der Retikulumzellen geringer, und es bildeten sich verschiedene Typen aus. Manche zeigten im Cytoplasma homogene Kolloidtröpfchen, die sich verschieden anfärben ließen. Aus diesen Zellen entwickelten sich Riesenzellen mit Kolloidtröpfchen. Diese Vermutung lag na-

he, da sie die gleiche Kernstruktur, wie die Retikulumzellen hatten. Das endgültige Schicksal dieser Zellen ist nicht geklärt. Bei extremer Involution zeigten die Retikulumzellen eine Kernpyknose. An anderen Zellen sah man Strukturen, die nicht von Fibroblasten zu unterscheiden waren:

Bei Kontrolltieren fanden sich Zellen mit basophilem Cytoplasma in der Rinde. Einige Retikulumzellen und Thymozellen fallen in diese Kategorie. Die Anwesenheit von Übergangsformen zeigt, daß hieraus sowohl Plasmazellen, als auch Thymozyten gebildet werden können.

B a c h m a n n (14) sah nach ACTH-Gaben eine vollständige Involution des Thymus.

Wie erwähnt, konnte mit verschiedenen Steroiden der Nebennierenrinde eine Thymusatrophie und ein Sistieren der Mitosen im Thymus erzielt werden. Diese Atrophie konnte außer mit Dehydrocorticosteron, Corticosteron, Corticosteronacetat vor allem mit Cortison erzielt werden.

B a c h m a n n (14) und S t u d e r (15) prüften in den folgenden Versuchen die Cortisonwirkung auf den Ratten-Thymus. Beim normalen Thymus wachsender Ratten kann man deutlich das helle Mark von der dunkleren, zellreichen Rinde unterscheiden. Die größte Anzahl der Mitosen befindet sich in der Rinde. Im Mark sind sie nur in geringer Anzahl anzutreffen. Die Thymusatrophie nach der Cortisonbehandlung mit großen Dosen tritt sehr schnell ein. Als erstes Zeichen einer beginnenden Atrophie verwischt die Mark-Rindengrenze, die Zahl der Thymozyten nimmt ab und schließlich sind im Mark mehr als in der Rinde vorhanden. Die Lappung des Organs bleibt auch bei stärkster Atrophie noch gut erhalten, wo hingegen die Mark-Rindengrenze völlig verschwindet. Die Veränderungen im Thymus sind abhängig von der Menge und der Dauer der Zufuhr des Cortisons. Bei großen Dosen ist nach kürzester Zeit schon ein fast völliges Sistieren der Mitosentätigkeit festzustellen. Bei kleineren und mittleren Dosen sind trotz allmählicher Involution noch zahlreiche Mitosen festzustellen. Im Endzustand der Atrophie findet sich nur das syncytiale von Entoderm abstammende Retikulum, dessen Zellen manchmal stark vergrößert sind. Wurde an 3 Tagen je 125 mg/kg Cortison verabreicht, war nach 5 Tagen kein Thymusgewebe mehr vorhanden.

Wurden die Versuchstiere nur mit Desoxycorticosteronacetat (DOC) behandelt, zeigten die Tiere nie eine Thymusatrophie ~~oder~~ eine Mitosenabnahme, gleichgültig wie hoch die Dosierung war und wie lange die Versuche dauerten. Der Thymus war hierbei groß, die Mark-Rindengrenze scharf.

Wurde DOC und C gleichzeitig verabreicht, war DOC nicht in der Lage, auch nicht in großen Dosen, weder am normalen, noch am nebennierenextirpierten Tier, den Cortison-Effekt zu neutralisieren.

C r e u t z f e l d, H o f f m a n n, W e i s s b e c k e r (23) untersuchten die Beeinflussung der ACTH-Wirkung durch Heparin im Thymusinvolutionstest. Sie stellten fest, daß Heparin die ACTH-Wirkung verstärkt, wenn die zugeführte ACTH-Menge nicht ausreicht, um eine maximale Thymusinvolution zu erzeugen. Heparin allein führt auch zu einer Thymusinvolution, wirkt also ACTH ähnlich. Betrachtet man jedoch zusätzlich die Nebennieren-Gewichte, so sind sie bei ACTH und Heparin-Gaben genau so groß wie beim ACTH allein, obwohl die Thymusinvolution durch zusätzliche Heparin-gaben signifikant verstärkt wurde. Heparin verkleinert also den Thymus, vergrößert aber die Nebenniere nicht. Entsprechend konnte bei der histologischen Untersuchung keine Aktivierung der Nebennierenrinde nachgewiesen werden. Die Autoren vermuten, daß Heparin direkt auf den Thymus wirkt. Histologisch waren trotz einer Thymusgewichtsabnahme keine Involutionszeichen festzustellen, lediglich die Mitosenzahl hatte abgenommen.

Somit ist durch den Thymusinvolutionstest keine Inaktivierung des ACTH durch Heparin nachzuweisen. Auch konnte eine ACTH ähnliche Wirkung des Heparin³ nicht bewiesen werden, weil Heparin anscheinend unter Umgehung der Nebenniere seine Wirkung entfaltet. B u s c h (24) gelang es mit ähnlicher Versuchsanstellung auch nicht, das bei stressbedingter ACTH-Ausschüttung vorhandene ACTH durch Heparin zu inaktivieren.

S a n d r i t t e r (25) stellte nach unspezifischer Belastung mit Omnadin fest, daß es infolge der Stimulierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zu einer Hemmung der Zellteilungsfähigkeit im Thymus kommt, die als quantitativer Test im Tierexperiment zum Nachweis einer Aktivierung der Nebennierenrinde verwandt werden kann.

Besonders interessant in diesem Zusammenhang sind Berichte über Stoffe, die der cortisonbedingten Thymusinvolution entgegenwirken. M e i t e s (26) berichtet über die Aufhebung der durch Cortison verursachten Einschmelzung des Thymus durch Aureomycin und Vitamin B₁₂. Er injizierte unterentwickelten männlichen Ratten täglich 0.5 mg Cortison durch 30 Tage hindurch. Gleichzeitig erhielten diese Tiere eine Vitamin-B₁₂-arme Diät. Die hieraus resultierende Körperschwäche, das Zurückbleiben des Haar- und Thymuswachstums konnte ganz oder teilweise durch 200 mg Vitamin B₁₂ pro kg Futter oder durch 0.005 % Aureomycin pro kg Futter aufgehoben werden. Eine alleinige Vitamin

B₁₂-Fütterung war erfolgreicher als eine alleinige Aureomycin-Fütterung. Die besten Erfolge wurden erzielt, wenn beide Präparate gleichzeitig verabreicht wurden. Diese, dem Cortison entgegenwirkenden Eigenschaften beider Präparate, waren vergesellschaftet mit einer besseren Futteraufnahme und einem größeren Nutzeffekt bei der Umwandlung des Futters in Körpergewichtszunahme. Daraus wird gefolgert, daß, wenn Vitamin B₁₂-arm ernährten Ratten große Cortisondosen injiziert werden, sich die Mangelerscheinungen verstärken. Der Mechanismus, durch den Aureomycin und Vitamin B₁₂ den Thymus gegen die Cortisonwirkung schützt, ist zur Zeit noch unbekannt.

Nachdem das Vitamin B₁₂ und Aureomycin wie auch andere Antibiotika in sehr großem Umfange in der Tiermedizin und auch in der Tierernährung eine praktische Bedeutung gewonnen haben, erscheinen diese Versuche von M e i - t e s besonders aufschlußreich, um auch hinsichtlich der Wirkungsweise dieser Wirkstoffe im Stoffwechsel des wachsenden Tieres Anhaltspunkte zu gewinnen.

Es wurde mir deshalb die Aufgabe gestellt, weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen und mit verfeinerter Methode genaue Auswertungen zu bringen.

Insbesondere sollten durch Variationen der Dosis und der Zeit bei der Versuchsanstellung die Wirkstoffwirkungen von Aureomycin genauer im Hinblick auf das Thymusverhalten untersucht werden. Diese Untersuchungen ergänzen sinngemäß frühere Arbeiten aus dem Institut (S t ö c k l (29), B r ü g g e - m a n n, K a r g, S c h o l e (28)), in denen schon Beziehungen zwischen Aureomycin und Nebennierenrinde dargelegt werden konnten. Der in diesen Arbeiten nachgewiesene stimulierende Effekt von Aureomycin auf die Nebennierenrinde wurde im Sinne einer Gegenregulation (also nicht als direkter ACTH-Effekt) gedeutet. Der antagonistische Effekt des Aureomycins zu den Corticosteroiden der Nebennierenrinde sollte in den nun folgenden Versuchen mit Hilfe des cortisonempfindlichen Thymus als Kriterium weiterhin geklärt werden.

III. Methodik

1. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten Albinoratten eines im Institut gehaltenen Sprague - Dawley - Inzuchtstammes.

Um die sonst erheblichen Streuungen der Thymuswerte weitgehend einzuschränken, wurde auf belastungsfreie, gleichmäßige Aufzucht besonderer Wert gelegt und bei der Versuchseinteilung Wurfgeschwister sinngemäß berücksichtigt.

2. Haltung und Fütterung

Die Haltungsbedingungen bei den einzelnen Versuchen waren für alle Tiere konstant. Die Ratten wurden in Käfigen auf Drahtgittern gehalten, wodurch das sonst zu beobachtende Kotfressen weitgehend verhindert wurde. Wasser und Futter erhielten die Tiere ad libitum. Die Futternapfe waren so konstruiert⁺⁾ , daß eine quantitative Rückwaage des Futters möglich war. Es handelte sich hierbei um verschraubbare Plexiglasbehälter (Butterdosen) von ca. 8 cm Durchmesser und 5 cm Höhe. In der Mitte des Deckels befand sich ein kreisrundes Loch von ca. 3 cm Durchmesser. Durch diese Öffnung war eine bequeme Futteraufnahme möglich. Auf das eingefüllte Futter legten wir noch eine dünne Weißblechplatte, die in ihrem Durchmesser der lichten Weite des Futternapfchens entsprach. Die Platte war mit Löchern versehen, so daß es den Tieren nicht möglich war, eine größere Futtermenge auf einmal herauszunehmen. Durch diese Behälter war das Futterverstreuen im Käfig weitgehendst eingeschränkt und eine quantitative Bestimmung des verbrauchten Futters möglich.

Das Grundfutter bei den Vorversuchen und den Versuchen bestand aus:

45 Teilen Weizen	3 Teilen Magermilchpulver
33 " Mais	2 " Luzernegrünmehl
15 " Sojaschrot	2 " Mineralstoffmischung

+) Nach einem von Herrn Dozent Dr. Schürch, ETH Zürich, uns freundlicherweise zur Verfügung gestellten Muster.

Die Tiere der Versuche 1, 2 und 7 erhielten in Anlehnung an M e i t e s folgende Grunddiät:

Mais	35 %	Luzernegrünmehl	6 %
Weizen	25 %	Bierhefe	3 %
Sojaschrot	30 %	Kochsalz	1 %

3. Präparate

Es kamen bei unseren Versuchen folgende Präparate zur Anwendung:

Kolchizin (DAB 6)

Cortisonacetat (Scheroson) der Firma Schering, Berlin

Aureomycin - Reinsubstanz der Firma Cyanamid, München

Procain-Penicillin der Farbwerke Hoechst

Orotsäure durch Vermittlung der Firma Degussa, Frankfurt ⁺)

Die Applikation dieser Präparate wird bei den einzelnen Versuchen beschrieben.

4. Tötung der Versuchstiere

Die Tiere wurden am Versuchsende durch Dekapitation getötet. Auf diese Weise war ein gutes Ausbluten der Ratten gewährleistet. Das vollständige Ausbluten ist wichtig, da bei starker Blutfülle des Organs die Erythrozyten im histologischen Bild stark stören.

5. Histologische Technik

Nach der Präparation und der Wägung des Thymus wurde das Organ in Mullsäckchen verpackt in die Fixationsflüssigkeit gehängt. Hierfür erwies sich, wie (15) S t u d e r zeigte, Susa (siehe 30) als geeignet, da die Zellen nicht so stark schrumpfen und sich die Mitosen gut anfärben lassen.

Die Thymen blieben über Nacht in dieser Lösung liegen. Um das Fixierungs-

⁺) Für die freundliche Überlassung der Präparate sei den angeführten Firmen bestens gedankt.

mittel anschließend weitgehend zu entfernen, wurden die Präparate wie üblich für 24 Stunden in 70 %-igen Alkohol, der wiederholt gewechselt werden mußte, verbracht. In den folgenden 24 Stunden kamen die Thyemen in dreimal zu wechselnden 80 %-igen Alkohol, zum Schluß 24 Stunden in 96 %-igen Alkohol. Dann folgte Einhängen in Methylbenzoat I, II und III bis zur völligen Entwässerung der Präparate, das heißt, bis die Mullsäckchen untersanken (ca. 24 Stunden). Bevor die Präparate in Paraffin gebracht wurden, kamen sie für je 5 Minuten in Benzol I, II und III und 30 Minuten in Benzolparaffin bei 58° C. Anschließend in Paraffin I für 12 - 24 Stunden, dann in Paraffin II für 24 Stunden. Das Ausgießen, Aufblocken und Schneiden des Präparates erfolgte nach den üblichen Arbeitsmethoden. Die Schnittdicke war konstant bei allen Versuchen 4,5 μ .

Um das intensive Anfärben und das damit verbundene Dunklerwerden der Schnitte beim Aufkleben mit Eiweißglycerin zu vermeiden, wurden die Schnitte nur mit Wasser auf völlig fettfreie Objektträger fixiert. Die Schnitte wurden über Nacht bei 37° C getrocknet. Die Färbung wurde nach der Methode von R o u l e t (34) durchgeführt. Nach 24-stündigem Einlegen in 3 %-ige Eisen-Alaunlösung wurde 48 Stunden mit Böhmer'schen Hämatoxylin gefärbt und danach zunächst in 3 %-ige und gegen Ende der Differenzierung in 1 %-ige Eisen-Alaunlösung nach H e i d e n h a i n verbracht, bis die normalen Kerne entfärbt waren und sich die Mitosen deutlich darstellten.

Es wurden pro Tier drei Schnitte zu je 50 Gesichtsfeldern bei 1200-facher Vergrößerung, Oelimmersion und quadratischer Okularblende von 0,5 cm Seitenlänge ausgezählt. Mit Hilfe eines Objektmikrometers konnte die absolute Größe eines Gesichtsfeldes bei der stets verwandten Mikroskopeinstellung mit 1/400 mm² ermittelt werden. Eine Umrechnung der durchschnittlichen Mitosenzahlen auf absolute Maßangabe wurde in den Protokollen nicht vorgenommen, da die Versuche jeweils nur auf die Relativ-Ergebnisse zwischen Versuchs- und Kontrollgruppen angelegt waren.

Die Behandlung der Schnitte war bei allen folgenden Versuchen gleich. Bei dieser Färbemethode können Schwierigkeiten dahingehend auftreten, daß sich die vorhandenen Erythrozyten mit anfärben und daß bei etwas zu langer Entfärbung sich auch einige Mitosen mit entfärben können und als solche dann nicht mehr zu erkennen sind. Bei einiger Übung können aber die Mitosen von den Erythrozyten unterschieden werden, da letztere einen glatten Rand haben und in der Mitte aufgehellte sind.

6. Auswertung, relatives Thymusgewicht, Statistik

Bei der Auswertung der Tierversuche wurden im Rahmen dieser Arbeit

1. das Körpergewicht
2. die Futteraufnahme
3. der Thymus

berücksichtigt.

Aus den Beziehungen zwischen Körpergewicht und Futteraufnahme ließ sich der Futterverbrauch pro g Gewichtszunahme errechnen. Der Thymus wurde wie oben beschrieben nach histologischen Kriterien ausgewertet, weiterhin fand aber auch das Thymusgewicht als Organgewicht Berücksichtigung. Die Thymus-Körpergewichtsbeziehung ist innerhalb der für eine Versuchsreihe in Frage kommenden Gewichtsvariationen während der Hauptwachstumsperioden als annähernd linear (16) zu betrachten. Es erwies sich als zweckmäßig, die Körpergewichtsrelationen durch Verwendung des Begriffs "relatives Thymusgewicht" in Rechnung zu stellen. D i s c h r e i t (20) gibt für das "relative Thymusgewicht RT" folgende Formel an:

Als Thymussollgewicht (S) gilt
$$S = \frac{a \cdot c}{b}$$

Dabei ist a das durchschnittliche Thymusgewicht der Kontrollen
b " " Körpergewicht " "
c " " " " Versuchsgruppe

Das relative Thymusgewicht ist dann:

$$RT = \frac{\text{durchschnittliches Istgew. (Wägung!) d. Thymus d. Versuchst.}}{\text{Thymussollgewicht (S)}}$$

Aus den Ergebnissen der Versuchsreihe erfolgte die Berechnung des arithmetischen Mittelwertes. Deren mittlere Streuung ist durch den
Wert gegeben.

$$= \pm \sqrt{\frac{\sum \Delta^2}{n \cdot (n-1)}}$$

War als Ergebnis der Versuche die Differenz der Gruppenmittelwerte erforderlich, so wurde die Signifikanz der Unterschiede nach dem T - Test berechnet (27).

IV. Experimenteller Teil

A. Vorversuche

1. Histologisches und Mitosenbild bei Normaltieren

Die allgemeine Thymushistologie wurde schon in der Einleitung beschrieben. Hier soll nur das spezielle histologische Bild der eigenen Schnittpräparate erläutert werden.

Die Schnitte stellen sich nach der angegebenen Färbung so dar, daß die Rindenschicht als dunkle Zone die heller gefärbte Markschrift umgibt. Wie schon erwähnt, rührt die dunklere Rindenfärbung von der größeren Zahl der Thymozyten her.

Die Mitosen sind als tiefschwarze, unregelmäßig geformte Gebilde zu sehen. Sie dürfen nicht mit Erythrozyten, die einen glatten Rand haben und in der Mitte etwas heller sind, verwechselt werden. Die Größe eines Mitosenbildes liegt zwischen der Größe eines Leukozyten und einer Retikulumzelle.

2. Verteilung der Mitosen

Wie schon aus der Literatur bekannt ist, ist der Hauptanteil der Mitosen in der Thymusrinde zu finden. So berichtet S t u d e r (15) unter anderem, daß in der Marksubstanz im Gegensatz zur Rinde nur äußerst selten Mitosen vorhanden sind. Um das Verhältnis der Mitosen in Mark und Rinde zahlenmäßig erfassen zu können, wurden die histologischen Schnitte von 10 Kontrolltieren in der Weise untersucht, daß von jedem Tier 2 Schnitte ausgewählt wurden. In jedem Präparat wurden dann je 25 Gesichtsfelder in Mark und Rinde ausgezählt und der jeweilige Mittelwert in die Tabelle eingetragen. Dabei stellte sich heraus (Tabelle I), daß das Verhältnis der vorhandenen Mitosen in Mark und Rinde etwa 1 : 10 beträgt.

3. Kolchizinversuch

Die in der Literatur angegebene Hemmung der Mitosen durch Kolchizin, das als Mitosegift bekannt ist, wurde bei uns an 5 Geschwistertieren nachgeprüft.

Davon erhielten 3 Versuchstiere 4 Stunden vor der Tötung 75 μ g Kolchizin pro 100 g Körpergewicht subkutan injiziert. Es traten bei diesen Kolchizintieren tatsächlich mehr Mitosen auf, wie aus der Tabelle II ersichtlich ist. Dennoch unterließen wir bei den folgenden Versuchen die Kolchizininjektion, um den Organismus kurz vor Versuchsabbruch nicht noch einer versuchsfremden Belastung auszusetzen.

4. Cortisondosierungsversuch

Um für die später beschriebenen Cortisonversuche Anhaltspunkte für die zweckmäßigste Cortisondosierung zu erhalten, wurden in einem Versuch 3 Geschwistertiere 6 Tage lang mit jeweils 0,8, 0,6 bzw. 0,4 mg Cortison behandelt.

Mit diesem Versuch konnte die von S a n d r i t t e r (25) und S t u d e r (15) angegebene Hemmung der Zellteilungsfähigkeit im Thymus in quantitativer Beziehung zur Cortisondosierung bestätigt werden (Tabelle III).

5. Hungerbelastungsversuch

Zur Kenntnis der Physiologie der Involution und ihren endokrinen Beziehungen wurden im Institut (21) eine Reihe von Belastungsversuchen durchgeführt. Die histologische Auswertung des Thymusmaterials wurde zum Teil im Rahmen der Arbeiten für vorliegende Dissertation vorgenommen.

In Tabelle IV sind die erhaltenen Körpergewichte, Thymusgewichte, sowie Thymusmitosenwerte für einen Versuch angeführt, in dem die Beeinflussung der Hungerinvolution des Thymus durch Kastration bzw. Nebennierenexstirpation festgestellt werden sollte. Zu diesem Zweck wurden männliche Geschwistertiere aus zwei Würfen kastriert und in 4 Gruppen eingeteilt (kastrierte Tiere mit und ohne Hungerbelastung, mit und ohne gleichzeitige Nebennierenexstirpation). Es ergab sich, daß die Hungerinvolution des Thymus unabhängig von der Abwesenheit der Gonaden nur bei vorhandenen Nebennieren auftrat. Die

histologische Auswertung brachte zwischen den drei Gruppen ohne Thymusinvolution keine signifikanten Unterschiede. Bei der Involutionsgruppe (Hungerbelastung bei vorhandenen Nebennieren) zeigten die Werte der Mitosenhäufigkeit Parallelen mit dem Ausmaß der bereits erfolgten Thymusrückbildung, wobei auffallenderweise eine anfängliche Zunahme vor einsetzendem Rückgang der Mitosenzahl während der Belastungsinvolution zum Ausdruck kommt.

B. Hauptversuch

1. Aureomycin - Cortisonversuch (Dauer 4 Wochen)

Um die Aureomycin-Cortisonwirkung auf den Rattenthymus zu untersuchen, wurde zunächst folgender Versuch angesetzt:

35 weiße männliche Ratten wurden in 4 Gruppen eingeteilt.

1. Gruppe: 8 Kontrolltiere erhielten die angegebene Grunddiät 27 Tage lang.
2. Gruppe: 9 Ratten wurden mit der Grunddiät, die 0,005 % Aureomycin pro kg enthielt, durch 27 Tage gefüttert.
3. Gruppe: 9 Tiere erhielten die gleiche Aureomycindiät wie Gruppe 2. Zwei Tage nach Einsetzen der Diätfütterung injizierten wir 0,5 mg Cortison pro Tier und Tag s.c., also durch 25 Tage.
4. Gruppe: In dieser Gruppe wurden 9 Ratten wie die erste Gruppe gefüttert und mit Cortison wie die 3. Gruppe behandelt.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle V zusammengefaßt und die Wachstumskurven in der Abbildung I zu ersehen.

In Ergänzung hierzu werteten wir den Versuch histologisch aus. Die Mitoseaktivität war bei der Gruppe 1 und 2 gleich, bei der Gruppe 3 trotz normalen absoluten Thymusgewichtes herabgesetzt. In der 4. Gruppe zeigte sich neben dem Thymusgewichtsabfall auch nur eine sehr geringe Zahl von Mitosen. Das relative Thymusgewicht verdeutlicht diese Ergebnisse.

Bei der Betrachtung des Futterverbrauchs in Versuch 1, Tabelle VI c ergab sich, daß die Aureomycin-Tiere mehr Futter pro Tier und Tag aufgenommen hatten als die Kontrolltiere. Beim Vergleich des Futterverbrauchs pro g Gewichtszunahme zeigte sich jedoch, daß die Aureomycin-Tiere nur 3,22 g Futter

pro g Körpergewichtszunahme benötigten, während die Kontrollen für den gleichen Gewichtsanstieg 3,42 g Futter aufnahmen.

Die Aureomycin-Cortison-Tiere verbrauchten pro Tier und Tag 12,4 g und pro g Gewichtszunahme 3,33 g Futter, dagegen nahm die Cortisongruppe nur 8,9 g pro Tier und Tag auf, verbrauchten aber pro g Gewichtszunahme 4,8 g Futter.

Die Gewichtszunahme pro Tier und Tag war bei der Aureomycin-Gruppe mit 4,05 g am höchsten, dann folgten die Aureomycin-Cortison-Gruppe mit 3,68 g, die Kontrollgruppe mit 2,80 g und die Cortison-Gruppe mit 1,68 g.

2. Aureomycin - Cortison - Versuch (14 Tage)

Der aus dem Versuch am Thymusgewicht ersichtliche Hemmeffekt auf die Cortisonwirkung sollte in einem kurzfristigen Versuch weiter gesichert werden.

Dazu setzten wir einen Versuch an, der nur 14 Tage dauerte. Die Gruppeneinteilung, das Futter, die Aureomycin- und Cortisondosierung waren die gleiche wie im ersten Versuch.

Es wurden 33 weibliche Ratten verwendet.

Gruppe 1:	10 Kontrolltiere
Gruppe 2:	7 Aureomycin-Tiere
Gruppe 3:	8 Aureomycin-Cortison-Tiere
Gruppe 4:	8 Cortison-Tiere

Bei diesem Versuch begannen wir die Diät- bzw. Aureomycinfütterung und die Cortisoninjektion am gleichen Tage.

Die Ergebnisse sind auf den Tabellen VI zusammenfassend zu ansehen, die Körpergewichtszunahme in Abb. 2 wiedergegeben.

Bei diesem 14-Tage-Versuch ergab sich, daß sowohl bei der Aureomycin-Cortison-Gruppe wie bei der Cortison-Gruppe der Thymus involviert war. Die Unterschiede der Thymusgewichte sind nur zwischen den folgenden Gruppen gesichert:

p - Werte für absolutes Thymusgewicht:

P (1:3) = 0,6 %

P (2:4) = 0,1 %

P (1:4) = 0,1 %

P (3:4) = 3,5 %

P (2:3) = 0,1 %

Die Mitosenzahlen beider Cortisongruppen (3 und 4) sind gegenüber den Gruppen 1 und 2 signifikant erniedrigt, jedoch zeigen die Ergebnisse bei den Aureomycin-Gruppen (2 und 3) gegenüber den Versuchsgruppen ohne Aureomycin (1 und 4) eine Erhöhung der Mitosenwerte.

Bei diesem Versuch, Tabelle VI, war die Futteraufnahme bei der Kontrollgruppe und der Aureomycin-Gruppe entsprechend wie im Versuch I. Bei der Aureomycin-Cortison-Gruppe sah man hier aber noch den starken Einfluß des Cortisons. Diese Gruppe hatte einen Futterverbrauch von 8,74 g pro Tier und Tag und einen Futterverbrauch pro g Gewichtszunahme von 5,27 g. Die schlechteste Futterverwertung sieht man bei der Cortisongruppe. Die Ratten hatten einen Futterverbrauch pro Tier und Tag von 8,16 g und der Futterverbrauch pro g Gewichtszunahme war 8,03 g.

Die Gewichtszunahmen pro Tier und Tag lagen auch ähnlich wie im ersten Versuch, nur zeigte sich hier bei der Aureomycin-Cortison-Gruppe kein so stark ausgeprägter Aureomycin-Effekt wie bei Versuch I; die Ratten nahmen nur 1,75 g pro Tag zu.

3. Weitere Aureomycinversuche mit unterschiedlicher Dosis und Dauer

Zum Verständnis der Wirkungsweise des Aureomycins in den bisherigen Versuchen erschienen uns weitere Versuche mit unterschiedlichen Aureomycin-Dosen und unterschiedlicher Versuchsdauer angezeigt. Bei den folgenden Experimenten wurde Aureomycin getrennt vom Futter täglich individuell oral verabreicht (pipettiert) und nicht wie in den Hauptversuchen als Futtersupplement untergemischt. Auch für diese Versuche wurden die Gruppen aus Geschwistertieren zusammengestellt.

Versuch a

Wir nahmen aus Wurfgeschwistern 3 Kontrolltiere und 3 Versuchstiere, die das gleiche Grundfutter erhielten. Jedem Versuchstier pipettierten wir 7 Tage hindurch täglich 25 mg Aureomycin in dest. Wasser suspendiert.

Wie aus der Tabelle VII ersichtlich ist, ergab sich kein augenscheinlicher

unterschiedlicher Effekt aus dem absoluten Thymusgewicht und der Zahl der Mitosen; gleichzeitig hatten die Aureomycin-Tiere etwas besser zugenommen.

Versuch b

Bei diesem Versuch wurden 5 Kontrollen angesetzt und 5 Versuchstiere 5 Tage lang mit 5 mg Aureomycin pipettiert. Dabei konnte schon innerhalb dieser 4 Tage ein geringer Initialeffekt im Wachstum festgestellt werden. Hinsichtlich der absoluten und relativen Thymusgewichte und der Zahl der Mitosen zeigten sich jedoch keine deutlichen Unterschiede, Tabelle VIII.

Versuch c

Es wurden 4 Kontrolltiere und 4 Versuchstiere mit einem Durchschnittsgewicht von 32 g angesetzt. Den Versuchstieren wurde täglich 1 mg Aureomycin pipettiert. Die Tiere sollten getötet werden, wenn sie ein Körpergewicht von praktisch 80 g erreicht hatten. (Tabelle IX). Bei dieser geringen Aureomycin-Dosierung erreichten die behandelten Ratten das 80 g Gewicht 4 Tage früher als die ersten Kontrolltiere. Das absolute Thymusgewicht der Kontrollen betrug im Durchschnitt 280 mg gegenüber den Aureomycin-Tieren mit einem Durchschnittsgewicht von 356 mg. Dieser Unterschied war signifikant. Eine Wachstumsbeeinflussung des Thymus zeigte sich auch im relativen Thymusgewicht, das bei der 2. Gruppe 125 % betrug. In der Mitosenzahl ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4. Weitere Aureomycin - Cortison - Versuche mit unterschiedlicher Dosierung und Dauer

Im Zusammenhang mit den Hauptversuchen 1 und 2, bei denen die Aufhebung der Cortisoneffekte durch verfüttertes Aureomycin festgestellt werden konnte, wurden einige Cortison-Versuche mit Geschwistertieren unternommen, bei denen das Aureomycin ebenfalls oral verabreicht wurde.

Versuch d

Bei diesem Versuch nahmen wir folgende Gruppeneinteilung und Dosierung der Versuchssubstanzen vor (Tabelle X).

- Gruppe 1: 5 Kontrolltiere erhielten nur Grundfutter
- Gruppe 2: 12 Cortison-Tiere erhielten an 10 Tagen je 0,8 mg Cortison subcutan
- Gruppe 3: 6 Aureomycin-Tieren wurde 16 Tage lang täglich 500 *µ* Aureomycin pipettiert
- Gruppe 4: 13 Aureomycin-Cortison-Tiere bekamen Cortison wie Gruppe 2 und Aureomycin wie Gruppe 3

Versuch e

- Gruppe 1: 4 Kontrolltiere
- Gruppe 2: 4 Aureomycin-Tiere, denen 12 Tage lang pro Tier und Tag 10 mg Aureomycin pipettiert wurde.
- Gruppe 3: 4 Aureomycin-Cortison-Tiere erhielten Aureomycin wie Gruppe 2, dazu jeden zweiten Tag 0,4 mg Cortison.
- Gruppe 4: 4 Cortison-Tiere bekamen nur jeden zweiten Tag 0,4 mg Cortison subcutan: (Tabelle XI).

Versuch f

- Gruppe 1: 2 Kontrolltiere
- Gruppe 2: 2 Aureomycin-Cortison-Ratten bekamen an 12 Tagen je 500 *µ* Aureomycin per os und 0,8 mg Cortison subcutan.
- Gruppe 3: 3 Tiere erhielten nur 0,8 mg Cortison wie Gruppe 2: (Tabelle XII).

In diesen, hier unter 4 d, e und f angeführten Versuchen sollten die für die Hauptversuche in Frage kommenden Cortison- und Aureomycin-Dosierungen er- tastet werden. Es wurde deshalb noch keine histologische Auswertung des Thy- musmaterials vorgenommen. Es zeigte sich, daß unabhängig von der Aureomycin- dosierung eine Cortison-dosis unter 0,4 mg pro Tag nicht thymusrückbildend ansprach, eine solche über 0,8 mg pro Tag aber zur sicheren Involution des Organs führte. Die bei den Versuchen d und e mitprotokollierten Gewichte der jeweils linken Nebennieren lassen für die angegebenen Versuchsgruppen die Wirkung des parenteral zugeführten Cortisons erkennen.

Auch ein weiterer (hier nicht im Protokoll wiedergegebener) Versuch mit

0,8 mg Cortison über 5 Tage an leichteren Tieren mit einem Durchschnittsgewicht von 25 - 30 g zeigte, daß bei den behandelten Tieren im Gegensatz zu den Kontrollratten der Thymus restlos verschwunden war.

5. Penicillin - Orotsäureversuch

Um festzustellen, ob Penicillin und Orotsäure eine dem Aureomycin entsprechende Cortisonwirkung, wie in Versuch V, zeigen würde, setzten wir einen Versuch an, bei dem 36 männliche Ratten in 6 Gruppen unterteilt wurden. Als Grunddiät erhielten die Tiere dasselbe Futter wie bei den Versuchen 1 und 2.

1. Gruppe: 6 Kontrollen mit Grunddiät gefüttert
2. Gruppe: 6 Cortisontiere, mit Grunddiät gefüttert, erhielten pro Tier und Tag 0,5 mg Cortison
3. Gruppe: 8 Tiere, diese erhielten 0,005 % Penicillin pro kg Grunddiät
4. Gruppe: 6 Tiere erhielten 0,05 % Orotsäure pro kg Diät
5. Gruppe: 6 Tiere, diese bekamen die Penicillinfuttermischung und pro Tier und Tag 0,5 mg Cortison sc.
6. Gruppe: 4 Tiere erhielten die Orotsäurefuttermischung und pro Tier und Tag 0,5 mg Cortison subcutan

Der Versuch ging über 26 Tage.

Penicillin und Orotsäure zeigten einen geringen, (wenn auch bei den niedrigen Tierzahlen nicht signifikanten) wachstumsstimulierenden Effekt, sowohl im Körper- als auch im Thymusgewicht. Die Wirkstoffwirkung kommt jedoch bei der Berechnung des Futterverbrauchs pro g Gewichtszunahme besser zur Geltung als bei den absoluten Wachstumskurven. Bei der von uns angewandten Dosierung und Versuchsdauer zeigten jedoch weder Penicillin noch Orotsäure einen mit der Aureomycinwirkung vergleichbaren Effekt in Bezug auf die Schutzwirkung gegenüber der cortisonbedingten Thymusinvolutions.

Zusammenfassende Tabelle XIII und Abbildung 3.

T a b e l l e I

Verteilung der Mitosen:

Ø Mitosenzahl ₂ pro Gesichtsfeld von 2 500 μ^2		
Prot.-Nr. Ratten	Mark	Rinde
502	0,35	1,75
	0,00	1,70
530	0,28	1,55
	0,25	1,62
519	0,10	1,85
	0,12	1,78
513	0,25	2,00
	0,18	1,97
531	0,15	1,82
	0,22	1,67
515	0,10	1,42
	0,09	1,25
536	0,08	1,11
	0,06	1,00
533	0,00	1,20
	0,10	1,25
514	0,10	1,15
	0,12	1,25
527	0,10	1,15
	0,12	1,20
Σ	0,14	1,44

T a b e l l e I I

Kolchizinversuch

1. Kontrolltiere

Prot.Nr.	Körpergew. in g	Thym.Gew. in mg	Mitosen
917	83	269	1,67
195	84	237	1,60
Mittel- werte			1,63

2. Kolchizintiere

906	76	250	2,50
902	78	263	2,75
903	78	246	2,37
Mittel- werte			2,54

T a b e l l e I I I

Cortisonversuch (Dauer 6 Tage)

Pr. Nr.	Dosis (mg)	Anfangs- Gew. g	End- Gew.	Thym. mg	Mitosen
185	6 x 0,8	82	92	55	0,61
189	6 x 0,6	80	88	85	0,80
923	6 x 0,4	78	86	160	0,90

T a b e l l e I V

Einfluß von Kastration und Hunger und Nebennierenexstirpation auf Thymus und Körpergewicht.

Dauer des Versuchs: 4 Tage

Pr. Nr.	Art der Belastung	AG g	EG g	Gew. Δ	Th.Gew. in mg	Ø Mitosen/ Gesichtsf.
95	Kastration	134	155	+21	615	1,33
84	"	130	151	+21	445	1,16
81	"	122	137	+15	455	1,00
80	Kastration	121	90	-31	255	2,06
183	+ Hunger	110	77	-33	100	1,74
175	"	99	70	-29	45	0,65
91	NN ext. +	134	121	-13	410	1,25
179	Kastration	128	117	-11	375	1,18
79	"	110	107	- 3	350	1,63
170	NN ext. +	140	104	-36	445	1,14
86	Kastration	124	103	-21	415	1,08
85	+ Hunger	119	90	-29	300	1,35

T a b e l l e V a

Aureomycin - Cortisonversuch

1. Diät-Gruppe; Dauer 27 Tage

Pr. Nr.	AG in g	EG in g	Δ g	Thym. Gew. in mg	Mitosen/ Gesichtsf.
664	56	174	118	450	1,01
654	52	120	68	195	1,20
658	48	106	58	275	1,12
655	48	142	94	395	1,15
650	45	97	52	270	1,12
629	44	115	71	360	1,02
630	41	129	88	330	1,24
634	41	107	66	415	1,12

2. Aureomycin-Gruppe; Dauer 27 Tage

647	55	182	127	355	1,17
652	52	172	120	375	1,10
662	51	164	113	600	1,08
649	49	175	126	690	1,04
625	46	167	121	555	1,10
626	45	130	85	475	1,37
632	44	154	110	520	1,29
663	42	131	89	525	1,10
660	41	159	118	505	0,71

T a b e l l e V a

3. Aureomycin-Cortison-Gruppe; Dauer: Fütterung 27 Tage
Injektion 25 Tage

Pr. Nr.	AG in g	EG in g	Δ g	Thym. Gew. in mg	Mitosen/ Gesichtsf.
641	55	178	123	280	0,37
640	52	153	101	345	0,46
627	50	153	103	330	0,68
637	49	149	100	355	0,64
633	46	131	85	275	0,53
646	46	158	112	415	0,30
639	44	138	94	360	0,14
661	42	124	82	315	0,69
644	40	146	106	450	0,94

4. Cortison-Diät-Gruppe; Dauer: Fütterung 27 Tage
Injektion 25 Tage

628	54	125	71	290	0,43
648	53	68	15	60	0,49
656	50	126	76	195	0,43
631	49	100	51	85	0,37
653	47	100	53	240	0,49
643	46	85	39	120	0,55
636	42	63	21	30	0,47
657	42	104	62	140	0,49
642	39	103	64	165	0,70

T a b e l l e V b

Zusammenfassende Tabelle des 1. Aureomycin-Cortison-Versuchs (Dauer 27 Tage)

Gruppe	Anz. der Tiere	Be-handlung	Ag g	EG g	Futter-Verbr.,/Tier u. Tag i. g 27 Tg.	Gew. Zunahme/ Tier u. Tag i. g 27 Tg.	Futter-Verbr.,/ Tier u. Tag i. g 27 Tg.	Gesamt-Futteraufn. in g 27 Tg.	Gesamt-Gew. Zun. in g 27 Tg.	Thym. Gew. mg	rel. Thym. Gew. RI	Mitosen
1	8	Diät	47,33	123,75 + 8,94 —	9,86	2,80 +0,29 —	3,42	266,22	70 + 7,3 —	337,5 +30,26 —	100% —	1,12 +0,028 —
2	9	Au.	47,22	159,33 + 6,11 —	13,34	4,05 +0,20 —	3,22	360,18	105 + 5,1 —	511,1 +34,0 —	118% —	1,10 +0,061 —
3	9	Au. u.C.	47,11	147,77 + 5,29 —	12,40	3,68 +0,15 —	3,33	384,80	92 + 3,83 —	347,2 +19,15 —	86% —	0,53 +0,08 —
4	9	Diät u.C.	46,80	97,11 + 7,32 —	8,925	1,68 +0,26 —	4,80	240,975	42 + 6,4 —	147,2 +28,28 —	54% —	0,49 +0,03 —

P - Werte des abs. Thymusgewichtes

P - Werte der Gewichtszunahme/Tier und Tag

P (1:2) = 0,17 % P (2:3) = < 0,1 %
P (1:3) = ungesichert P (2:4) = 0,21 %
P (1:4) = < 0,1 % P (3:4) = < 0,1 %

P (1:2) = 0,26 % P (2:3) = ungesichert
P (1:3) = 1,7 % P (2:4) = < 0,1 %
P (1:4) = 1,1 % P (3:4) = < 0,1 %

T a b e l l e VI a

2. Aureomycin-Cortison-Versuch über 14 Tage

1. Gruppe: Kontrolle mit Diätfutter

Pr. Nr.	AG g	EG g	Δ	Thym. Gew. in mg	Mitosen
525	58	92	34	225	1,12
527	52	92	40	175	0,98
533	52	92	40	370	1,05
536	49	66	17	220	1,03
502	48	87	39	400	1,14
513	45	85	40	310	1,18
519	44	77	33	265	1,31
530	38	53	15	210	1,13
531	38	69	31	165	1,06
515	35	64	29	185	1,00

2. Gruppe: Aureomycin-Tiere

520	57	120	63	440	1,83
517	52	102	50	345	1,47
514	48	104	55	400	1,52
511	48	103	55	400	1,68
503	45	98	53	255	1,26
540	43	72	29	190	1,20
526	40	82	42	320	1,45

Tabelle VI a

3. Gruppe: Aureomycin-Cortison-Tiere

Pr. Nr.	AG g	EG g	Δ	Thym. Gew. in mg	Mitosen
501	56	80	24	195	1,29
516	52	90	38	240	1,22
509	50	79	29	175	0,95
506	49	70	21	85	0,82
522	48	62	14	65	0,78
505	42	65	23	85	0,45
510	40	69	29	90	0,48
541	37	56	19	75	0,62

4. Gruppe: Cortison-Gruppe

534	54	59	5	25	0,28
504	52	62	10	35	0,44
512	50	65	15	65	0,27
535	50	72	22	90	0,33
529	48	76	28	95	0,31
537	48	62	14	80	0,52
508	41	59	18	40	0,48
523	41	53	12	70	0,30

T a b e l l e V I b

Zusammenfassung des 2. Aureomycin-Versuchs (Dauer 14 Tage)

Gruppe	Anz. der Tiere	Behandlung	Ag	Eg	Futter-Verbr./Tier u. Tag i. g	Gew./Zunahme/Tier u. Tag i. g	Futter-Verbr./Gew./Zunahme/g	Gesamt-futter-gew. in g	Gesamt-gew. Zun. in g	Thym. Gew. abs. mg	rel. Thym. Gew. Kl	Mitosen
1	10	Diät	45,9	77,7 +3,89	8,36	2,266 +0,22	3,7	117,1	31,80	252 + 26	100%	1,10+ 0,03
2	7	Au.	46,88	97,3 +5,94	9,96	3,545 +0,20	2,84	139,5	49,0	341 + 36	108%	1,48+ 0,07
3	8	Au. u. C.	46,88	71 +3,77	8,74	1,75 +0,19	5,27	122,5	24,30	135 + 25,3	58,5%	0,83+ 0,11
4	8	Diät u. C.	46,66	63,5 +2,62	8,16	1,10 +0,19	8,03	114,3	15,4	56 + 8,97	28,2%	0,36+ 0,03

P = Werte der Gewichtszunahme / Tier und Tag

P (1:2) = 0,12 %

P (2:3) = <0,1 %

P (1:3) = ungesichert

P (2:4) = <0,1 %

P (1:4) = <0,1 %

P (3:4) = ungesichert

T a b e l l e VII

Versuch a

25 mg Aureomycin-Pipettierversuch

1. Kontrollen

Pr. Nr.	AG g	EG g		Thym. Gew. in mg	Mitosen/ Gesichtsf.	
162	68	82	14	285	1,90	RT =
64	81	97	16	305	1,63	100 %
138	92	109	17	330	1,32	
MW.	80,3	96	15,6	306,6	1,61	

2. Aureomycin-Gruppe

97	78	102	24	350	1,60	RT =
84	67	88	21	340	1,71	104 %
129	90	114	24	315	1,62	
MW.	78,3	101,3	23	335	1,64	

T a b e l l e V I I I

Versuch b

5 mg Aureomycin-Pipettierversuch

1. Kontrollen

Pr.	AG	EG	Δ	Thym. Gew.	Mitosen/	
Nr.	g	g		in mg	Gesichtsf.	
921	71	80	9	273	1,01	RT =
923	70	76	6	247	1,22	100 %
927	79	84	5	182	1,29	
971	65	80	15	237	1,40	
973	74	90	16	348	1,02	
MW.				297		

2. Aureomycin-Gruppe

924	70	79	9	334	0,90	RT =
926	74	86	12	278	0,91	103 %
972	63	80	17	225	1,06	
975	73	88	15	350	1,00	
976	73	82	9	362	1,06	
MW.				310		

T a b e l l e IX

Versuch C

1 mg - Aureomycin - Versuch

Die Versuchstiere wurden beim Erreichen des Durchschnittgewichtes von 80 g getötet.

Kontrolle:

Nr.	1.Tg	3.Tg	7.Tg	10.Tg	14.Tg	16.Tg	17.Tg	20.Tg	23.Tg	Th.G.
	g									in mg
955	34	44	56	68	74		77	83		326
957	31	40	50	58	62		69	70	75	267
959	34	45	55	65	72		77	84		222
988	30	38	50	60	69		74	84		306

Aureomycin-Gruppe:

956	32	42	55	66	75	80				365
958	33	45	56	65	75	84				371
960	31	40	52	60	72	80				332
961	32	42	53	63	74	84				358

Tabelle X

Aureomycin-Cortison-Versuch (d)

1. Kontrolltiere

Pr. Nr.	AG g	EG g		Thym. Gew. in mg	NN in mg	
87	43	60	17	165	5,6	RT. =
550	44	74	30	230	9,1	100 %
78	41	67	26	130	4,2	
832	50	79	29	220	7,0	
91	50	84	34	270	7,1	
MW.	46	73	27	203	6,6	

2. Cortison-Gruppe (10 Tage je 0,8 mg)

77	51	67	16	50	4,3	RT. =
80	52	70	18	35	4,4	20 %
86	46	84	38	80	4,5	
176	48	60	12	55	4,3	
184	46	51	5	25	3,4	
863	51	59	8	30	4,4	
74	48	69	21	35	3,7	
85	42	60	18	20	4,6	
876	42	57	15	15	3,2	
99	41	70	29	50	4,9	
191	44	50	6	0	4,6	
681	44	61	17	30	4,3	
MW.	46	63,2	17	35,4	4,2	

T a b e l l e X

3. Aureomycin-Gruppe (16 Tage je 500 y)

Pr. Nr.	AG g	EG g		Thym. Gew. in mg	NN in mg	
96	46	87	41	275	8,1	RT =
70	49	74	25	165	7,5	89 %
921	45	89	44	180	7,6	
82	45	80	35	200	7,8	
926	42	77	35	180	6,8	
675	41	76	35	195	7,8	
MW.	45	80,5	36	200	7,6	

4. Aureomycin-Cortison-Gruppe (16 Tage je 500 y Aureom.
10 Tage je 0,8 mg Cort.)

73	50	77	27	70	3,6	RT =
89	50	83	33	110	4,4	26 %
98	47	67	20	50	3,8	
76	50	70	20	40	3,4	
81	45	56	11	25	3,2	
88	46	83	37	55	4,7	
949	44	66	22	40	3,7	
71	42	64	22	20	2,9	
84	42	69	27	50	2,9	
97	40	64	24	25	3,6	
94	40	53	13	60	3,5	
93	43	79	36	65	3,3	
75	40	76	36	60	3,5	
MW.	45	69,8	25	51,6	3,6	

T a b e l l e X I

Aureomycin-Cortison-Versuch (e)

1. Kontrolltiere

Pr. Nr.	AG g	EG g		Thym. Gew. in mg	NN in mg
665	70	113	43	505	10,4
667	66	94	28	345	11,3
698	85	129	44	310	9,3
684	70	104	34	295	11,0
MW.	73	110	37	364	

2. Aureomycin-Gruppe (12 Tage je 10 mg)

663	70	100	30	415	11,6
668	60	96	36	320	13,4
688	63	100	37	310	11,3
689	63	98	35	320	9,7
MW.	64	98	34	341	

3. Aureomycin-Cortison-Gruppe (12 Tage je 10 mg Aureom.
jeden 2. Tag 0,4 mg Cort.)

664	78	113	35	375	14,0
699	78	121	43	280	13,8
686	71	116	45	350	10,3
690	69	100	31	230	8,0
MW.	74	113	39	309	

T a b e l l e X I

4. Cortison-Gruppe (Dauer 12 Tage; jeden 2. Tag 0,4 mg Cort.)

Pr. Nr.	AG g	EG g	Δ	Thym. Gew. in mg	NN in mg
66	82	114	32	385	11,6
697	75	136	61	380	10,7
685	73	96	23	305	6,3
691	84	86	12	205	7,5
MW.	79	108	32	319	

T a b e l l e X I I

Versuch f

Cortison-Aureomycin-Versuch (Dauer 12 Tage; 0,8 mg Cortison s.c. und 500 μ g Aureomycin pipettiert)

Kontrolle:

Pr.Nr.	26.10.	8.11.	Thym. Gew.
859 ♂	56	86	275
893 ♀	49	93	250

Cortison-Aureomycin:

854 ♂	60	88	140
857 ♀	50	73	120

Cortison:

855 ♀	59	86	155
856 ♀	55	83	185
860 ♂	66	92	95

T a b e l l e X I I I
Penicillin-Orotsäure-Cortison Versuch (Dauer 26 Tage)

Gruppe	Anz. per Tiere	Be- hand- lung	AG	EG	Futter- Verbr./ Tier u. Tag i.g	Gew.-Zu- nahme/ Tier u. Tag i.g	Futter- Verbr./ Gew.-Zu- nahme/g	Gesamt- futter- aufn. in g.	Gesamt- Gew.-Zu- nahme in g	Thym- Gew. abs. mg	rel. Thym- Gew. Rt	Mitosen
1	6	Diat	52,44	112 +6,66	10,56	2,35 +0,23	4,6	274,6	61,87	305,0 +30,24	100%	1,11
2	6	Diat u.C.	52,25	85 +7,09	9,33	1,29 +0,20	5,8	242,6	34 +5,28	72,5 +11,4	31%	0,77
3	8	Peni- cillin	51,77	128,0 +5,86	9,65	2,85 +0,16	3,3	250,9	76,23 +4,06	409,37 +46,9	117%	1,13
4	6	Orots.	50,50	126 +5,19	9,36	2,43 +0,18	3,6	245,5	72 +5,45	418,3 +62,0	121%	1,12
5	6	Pen.u. C.	51,25	93,33 +6,70	7,94	1,48 +0,22	5,6	206,5	38,5 +5,62	128,3 +20,27	50,5%	0,78
6	4	Orots. u. C.	52,12	86,5 +7,1	7,72	1,30 +0,32	8,6	200,8	31,5 +7,45	91,25 +19,72	38,4%	0,63

Zu Tabelle XIII

P (1:2) = $< 0,1 \%$
P (1:3) = ungesichert
P (1:4) = ungesichert
P (1:5) = $< 0,1 \%$
P (1:6) = $< 0,1 \%$

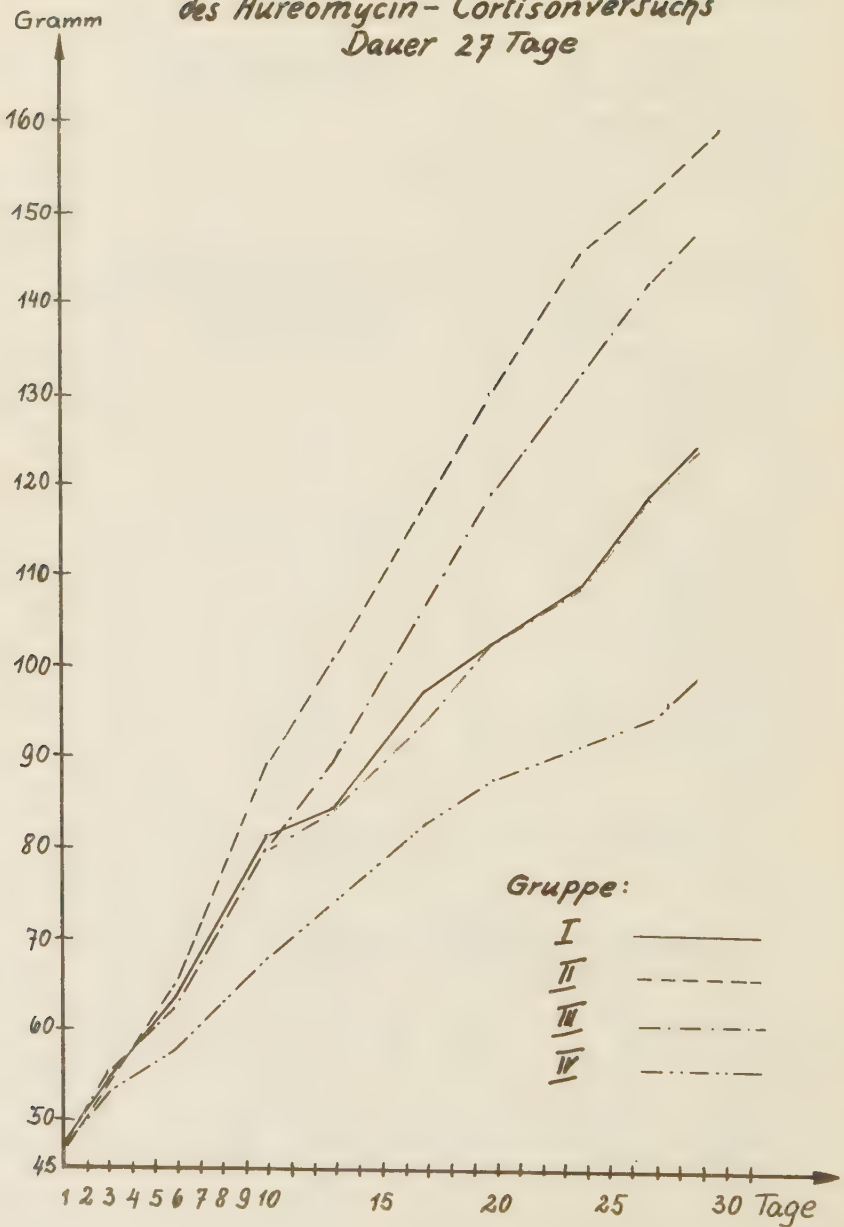
P - Werte des absoluten
Thymusgewichtes

P (1:2) = 0,5 %
P (1:3) = ungesichert
P (1:4) = ungesichert
P (1:5) = 2,3 %
P (1:6) = 2,7 %

P - Werte der Gewichtszunahme
pro Tier und Tag

Abb. 1

Wachstumskurve
des Aureomycin-Cortisonversuchs
Dauer 27 Tage



Wachstumskurve

Abb. 2

des Aureomycin - Cortisonversuchs.

Dauer: 14 Tage

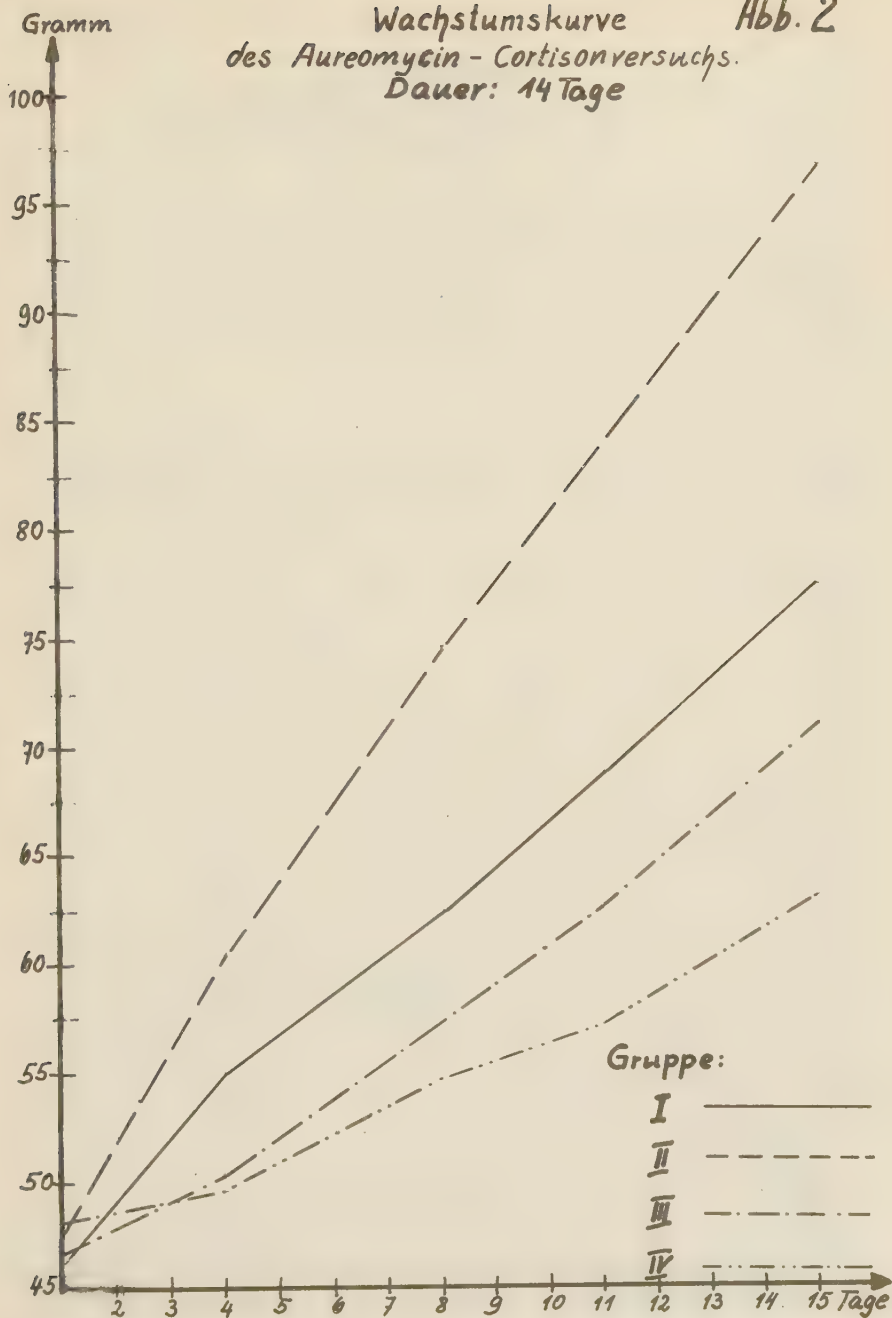
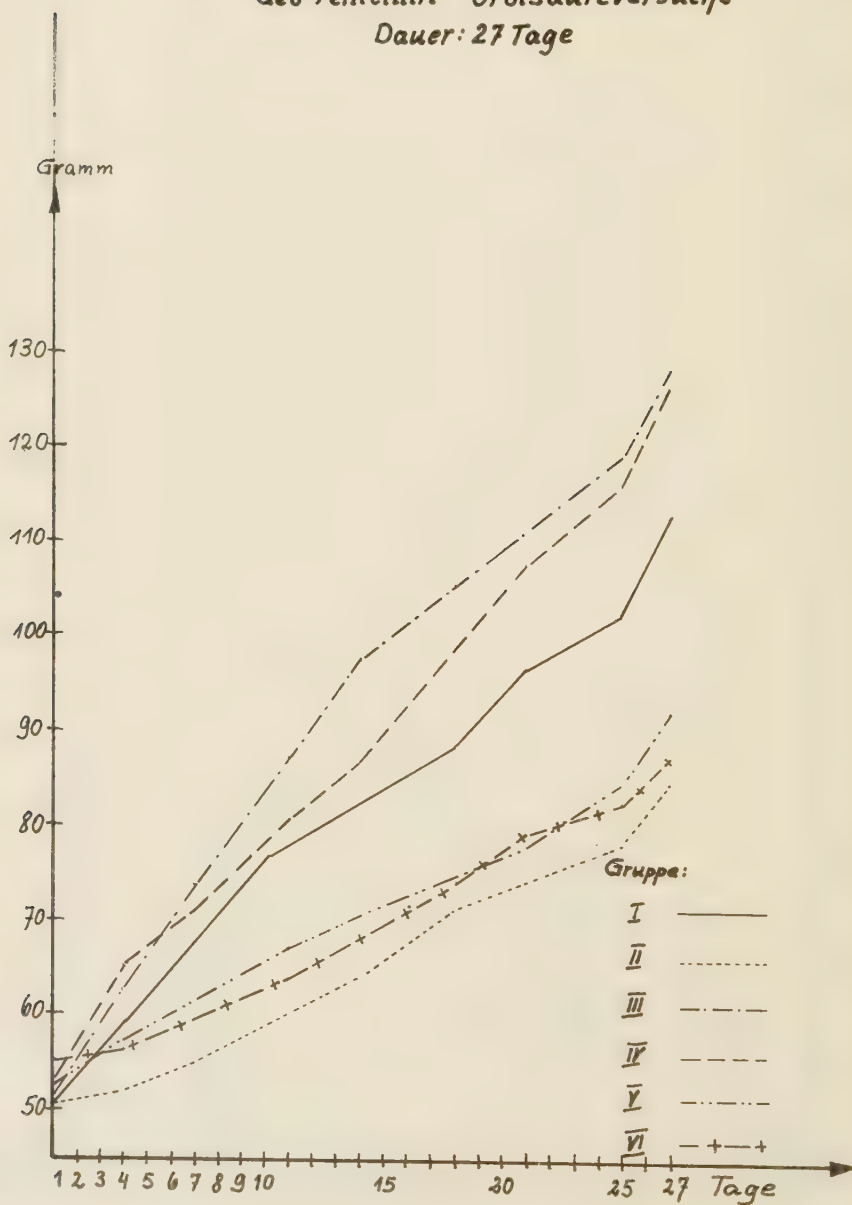


Abb. 3

Wachstumskurve
des Penicillin - Orotsäureversuchs
Dauer: 27 Tage



V. D i s k u s s i o n

Die in neueren Arbeiten diskutierten corticalen Beziehungen des Thymus fanden in zahlreichen Berichten über die Thymusinvolution durch ACTH und Cortison ihren Ausdruck. S t u d e' r (15), der eine Reihe von experimentellen Untersuchungen über die Angriffsorte von Cortison durchführte, konnte im histologischen Bild eine Beeinflussung der Mitosenzahl im Thymus nachweisen. S a n d r i t t e r (25) baute diese Beobachtung zu einem quantitativen Test aus.

In eigenen Versuchen benutzten wir die von den genannten Autoren beschriebene histologische Mitosentechnik, mit Hilfe derer wir in Vorversuchen nachfolgende Beobachtungen bestätigen konnten:

Die Mitosen sind in der Peripherie der Thymusrinde sehr zahlreich, dagegen im Mark nur sehr spärlich anzutreffen. Das Verteilungsverhältnis zwischen Mark und Rinde beträgt etwa 1 : 10.

Durch Injektion von Kolchizin, das die Mitosen in der Metaphase blockiert, konnte eine Steigerung der Mitosenzahl erreicht werden.

Die Mitosentätigkeit im Thymus war der Cortisondosierung umgekehrt proportional, das heißt mit Steigerung der Cortisongaben nahm die Zahl der Mitosen ab. Unspezifische Hungerbelastung, deren Thymusinvolutionseffekt in einem Versuch deutlich als corticalbedingt zum Ausdruck kam (siehe auch (33) (16)), hatte im Thymus erhebliche Steigerung der Mitosenhäufigkeit zur Folge. Bei parenteraler Verabreichung von Cortison an die Versuchsratten (gewöhnlich Tiere mit einem Körpergewicht zwischen 50 und 100 g) zeigten sich Dosierungen unter 0,4 mg pro Tag als wirkungslos, solche über 0,8 mg pro Tag von stark thymuseinschmelzendem Effekt. Cortisondosierungen von 0,5 mg pro Tag konnten in ihrer Wirkung auf die Thymusinvolution durch gleichmäßige Aureomycinverabreichungen teilweise bzw. bei langfristigen Versuchen weitgehend aufgefangen werden. Eine Erklärung dafür, daß sich der antagonistische Effekt von Cortison und Aureomycin beim Vierwochenversuch deutlicher zeigte als beim Vierzehntageversuch (und zwar sowohl in der Entwicklung des Thymusgewichtes und vor allem des Körpergewichtes), könnte darin gesucht werden, daß die in Anlehnung an M e i t e s (26) gewählte konstante Cortisondosierung von 0,5 mg pro Tag mit steigendem Körpergewicht und längerer Versuchsdauer eine relative Wirkungseinbuße verlieren dürfte.

Interessant ist jedoch, daß sich die Tatsache der Cortisoneinwirkung auch beim langfristigen Versuch in der Beeinflussung der Mitosenhäufigkeit deutlicher manifestieren konnte als im Organgewicht. Das könnte aber auch dadurch betont worden sein, daß in diesem Versuch die letzte Cortisonapplikation wenige Stunden vor dem Zeitpunkt der Tötung der Ratten erfolgte.

In allen Versuchen kommt die gleichzeitig mit dem Wachstumseffekt günstige Aureomycineinwirkung auf die Futterverwertung (trotz Appetitsteigerung) sowie der sich darin gegenteilig verhaltende Cortisoneinfluß deutlich zum Ausdruck.

Orotsäure und Penicillin, in den aus der Literatur bekannten wachstumsstimulierenden Dosierungen verabreicht, zeigte bei gleicher Versuchseinteilung dem Aureomycineffekt gleichgerichtete Futterverwertungszahlen, konnten sich aber gegenüber der Cortisonwirkung weder im Wachstum noch im thymusschützenden Sinne dem Aureomycin vergleichbar durchsetzen.

VI. Zusammenfassung

1. Es wurden in Versuchen an ca. 220 Ratten die Thymusgewichte erfaßt. Davon gelangten etwa 160 Thymen zur histologischen Auswertung.
2. Als quantitatives, histologisch faßbares Kriterium der corticalen Beziehungen zum Thymus wurde die Mitosenzählung nach S a n d r i t t e r (25) angewandt.
3. In Vorversuchen konnten folgende Erfahrungen gewonnen bzw. bestätigt werden:
 - a) Die Mitosenverteilung in Mark und Rinde beträgt etwa 1 : 10.
 - b) Bei Kolchizingaben finden sich vermehrt Thymusmitosen vor.
 - c) Bei Cortisonversuchen mit unterschiedlicher Dosis ist die Thymusinvolution und die Zahl der Mitosen von der Höhe der Cortisondosis abhängig.
4. Eine von M e i t e s (26) berichtete Aufhebung des Cortisoneffektes durch Aureomycingaben konnte für den beschriebenen Vierwochenversuch bestätigt werden.
5. Um weitere in-vivo-Beziehungen zwischen Aureomycin und Cortison festzustellen, wurden eine Reihe von Versuchen bei Wahl unterschiedlicher Dosis und Versuchsdauer vorgenommen.

Es ergab sich dabei, daß bei kurz dauernden Versuchen und bei höherer Cortisondosis sich dieser Schutzeffekt des Aureomycins aus dem Thymus nicht mehr in dem Ausmaße feststellen ließ.
6. Gleichzeitig wurde bei den Wachstumsversuchen der Futterverzehr protokolliert. Die Befunde ergeben Hinweise auf Beziehungen zwischen Futterverbrauch und Wachstumsbeeinflussung unter Cortison- und Aureomycin-Einwirkung.

S u m m a r y

There have been made researches regarding the weight and number of mitoses of the thymus of growing rats. The cortison-implied thymus-involution can be histologically confirmed by the diminution of the mitotic frequency. Rat-tests of different duration were carried through and there have been established the aureomycin doses on the thymus could be pointed out an antagonistical effect to the cortison.

VII. Literaturverzeichnis

1. Tesseraux, H.: Abh.a.d.Geb.d.inn.Sekret.Barth Leipzig 1953
2. Grau, H.: Berl.u.Mchn.Tierärztl.Wschr. 23, 404 (1955)
3. Andreasen, E.: Acta Anatomica 3/4 275 (1947)
4. Comsa, J.: C.W. Acad. Sci. (Paris) 232, 266 (1951)
5. Karras, W.: Tierärztl.Rdsch. 3 u. 4 27 u. 37 (1941)
6. Comsa, J.: Amer. J. Physiol. 166, 550 (1951)
7. Plagge, J.C.: J. of Morph. 68, 519 (1941)
8. Selye, H.: Acta Endocr. 20, 1 (1955)
9. Hessdörfer, E.: Vet. Med. Diss. Berlin 1925
10. Bergfeld, F.: Vet. Med. Diss. Berlin 1922
11. Schirber, A.: Vet. Med. Diss. Berlin 1930
12. Krupski, A.: Schweiz. Arch.f. Tierheilk. 63, 374 (1921)
13. Jaffé, H.: J. Exper. Med. 40, 235 (1924)
14. Bachmann, R.: Hand.d.Mikrosk.Anat.d.Mensch. VI, Bd. 5
Springer, Leipzig 1953
15. Studer, A.: Ztschr.f.Rheumaforschung, 9, 337 (1950)
Ztschr.f.d.ges.exp.Med., 121, 287 (1953)
16. Karg, H.: Vitamine und Hormone, 7, 393 (1957)
17. Nieberle-Cohrs: Lehrb.d.spez.path. Anat. 3. Aufl. (1954)
18. Bargmann, H.: Handb.d.Mikrok.Anat.d.Mensch. VI. Bd. 4
Springer, Leipzig 1943
19. Kirilow, A.: Vet. Med. Diss. München 1922
20. Dischreit, H.: Österr.Ztschr.f.Khk. II, 175 (1948)
21. Karg, H.: unveröffentlichte Versuche
22. Baker, B., Ingle, D., Li, C., H., Am. J. of Anat. 88, 313 (1951)

23. Creutzfeld, W.,
Hoffmann, R.,
Weissbecker, L.: Kl. Wschr. 32, 1003 (1954)
24. Busch, E.: Kl. Wschr. 31, 1104 (1953)
25. Sandritter, W.: Kl. Wschr. 30, 1023 (1952)
26. Meites, J.: Proc.Soc. Exper.Biol.a.Med. 78, 692 (1951)
27. Mudra, A.: Einführung i.d. Methodik d. Feldvers.,
Hügel, Stuttgart (1952)
28. Brüggemann, J., Karg,H.,
Schole, J.: Vitamine und Hormone, 7, 338 (1956)
29. Stöckl, R.: Vet. Med. Diss. (1956)
30. Romeis, B.: Mikrosk. Technik, Leibniz, München 1948
31. Bomskov, Chr.: Zitiert nach Andreasen, Acta Anatomica 3/4
(1947)
32. Marder, N.S.: Proc. Soc. exper. Biol.a. Med. 72, 42 (1949)
33. Roulet: Zitiert nach Sandritter, Kl. Wschr. 30, 1023
(1952)

Für die Überlassung des Themas und jederzeit gewährte Unterstützung der Arbeit erlaube ich mir an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Dr. Johannes B r ü g g e m a n n besonderen Dank zu sagen.

Herrn Dr. Heinrich K a r g danke ich ebenfalls für wissenschaftliche Anregungen in stets gewährten Diskussionen.

Lebenslauf

Am 23. Oktober 1927 wurde ich als Sohn des Tierarztes Dr. Walter Seiffert und seiner Ehefrau Johanna, geb. Kreil in Volmarstein geboren.

Von 1934 bis 1938 besuchte ich die Volksschule in Volmarstein. 1938 trat ich in die Oberschule für Jungen in Hagen ein, an der ich 1949 mein Abitur ablegte. Die Schulzeit wurde von 1943 bis Ende 1945 durch Militärdienst und Gefangenschaft unterbrochen.

Mein Studium begann mit dem Sommersemester 1951 an der Tierärztlichen Hochschule in Wien, wo ich 1954 das Physikum bestand. Anschließend studierte ich an der Universität München. Das Staatsexamen legte ich dort am 18. Januar 1957 ab.

Nach Ableistung der Praktikantenzeit am Institut für Physiologie und Ernährung der Tiere der Universität München und bei einem Leehrtierarzt in Niedersachsen erhielt ich am 1. August 1957 meine Bestallung als Tierarzt.

